动 物 学 研 究 1999, Feb. 20 (1): 26~31
Zoological Research



CN 53-1040/Q ISSN 0254-5853

猫基底前脑胆碱能皮质投射神经元区的P物质样免疫反应神经元

黄耀德[①] 洪秀华[②] 何宇红[③] 康朝胜[③]
(①上海第二医科大学基础医学院解剖教研室, ②瑞金临床医学院 200025, ③贵阳医学院解剖教研室 550004)

蔡景霞 王建红
(中国科学院昆明动物研究所灵长类生物学研究室 650223)

摘 要 应用免疫组织化学和邻位切片法，研究了猫基底前脑胆碱能皮质投射神经元区的P物质样免疫反应神经元的分布特征，及其与胆碱乙酰化酶样免疫反应神经元的分布关系。从内侧隔核至Meynert基底核，2种神经元分布范围相近，且形态、大小相似。但在邻位切片，未见分别呈此二免疫反应的同一神经元的对应剖面。P物质样免疫反应神经元在内侧隔核和斜角带核数量较多，但在基底核明显减少，在Ch4间质部及腹侧苍白球连合下部仅为偶见。结果表明，在内侧隔核-斜角带核-基底核，P物质能神经元主要分布在内侧隔核-斜角带核，多数P物质能和胆碱能神经元各自归属不同的神经元亚群。以上提示，在隔-海马投射系中，除胆碱能和GABA能神经元，P物质能神经元是又一重要成分，可能对新皮质-海马-新皮质记忆环路有重要影响。

关键词 P物质，胆碱乙酰化酶，隔区，斜角带核，Meynert基底核
中图分类号 Q959.838, R338

在学习、记忆机理和Alzheimer型老年痴呆病(Alzheimer disease, AD)的研究中，基底前脑胆碱能皮质投射神经元分布区——内侧隔核(medial septal nucleus, MS)、斜角带核垂直部与水平部(nuclei of diagonal band, vertical and horizontal divisions, NDBV/H)及Meynert基底核(nucleus basalis of Meynert, NBM)是受到高度关注的一个区域。脑内与学习、记忆有关的皮质结构均接受该区域的投射(Mesulam等, 1983)。在以学习和记忆障碍为主要早期症状的AD患者脑标本发现：该区域有严重的神经原纤维缠结和细胞丢失，而且相关皮质内神经炎斑的多少与NBM细胞丢失量呈正相关性(Smith, 1988)。甚至还发现一些前交通动脉瘤手术，阻断该区的血供可直接导致病人的记忆缺失(Donnet, 1993)。通常认为该区域的皮质投射神经元主要是胆碱能性质的，此外尚有部分为GABA能(Mesulam等, 1983; Fisher等, 1988; Brashear等, 1986)。它们至海马及新皮质的投射与记忆过程的调节密切相关(Krnjevic等, 1988; Winkle等, 1995)。以往研究还表明，P物质(substance P, SP)在该区域的功能活动中有着不可忽视的作用。大鼠脑研究发现，该区域含有较为丰富的SP mRNA神经元(Warden等, 1988)，损毁隔区可导致海马内胆碱乙酰化酶(choline acetyltransferase, ChAT)和SP含量均明显下降(Vincent等, 1981)。形态学研究也证实大鼠海马CA2/3区接受来自隔区的SP能投射(Peterson等, 1992)。在人脑海马的CA2区锥体细胞层和CA 1~4区的非锥体细胞区，还检测到含SP受体神经元(Kowall等, 1993)。而这些区域经大鼠脑研究证实，又均接受来自MS-NDB的投射(Gaykema等, 1990)。近年还发现SP可保护海马神经元免受AD脑内神经炎斑所含的β-淀粉样肽(Aβ)的损害(Yankner等, 1990; Arias等, 1995)。由于AD的发病率相当高，SP的这一作用正受到极大注意。显然，深入研究MS-NDB-NBM内SP的分布规律，是探讨学习、记忆和AD机理的一条重要途径。但迄今尚未见这方面较为系统的专门报道。此外，猫基底前脑含NBM的无名

本文1998-04-10收到，1998-08-10修回

质界限较清晰，其嘴背侧部，即腹侧苍白球的形态，又与猕猴的同名结构相似（Berman等，1982；Russchen等，1985）。故本文应用免疫组织化学和邻位切片法，观察了猫基底前脑该区的SP样免疫反应（SP-like immunoreactive，SP-LI）神经元的分布特征，及其与ChAT样免疫反应（ChAT-LI）神经元的分布关系。

1 材料和方法

1.1 组织准备

成年雄性猫（体重约3 500 g）4只。氨胺酮25 mg/kg肌肉注射，戊巴比妥钠15～20 mg/kg静脉注射麻醉。经升主动脉插管，相继灌注以下液体：①温生理盐水1 L（含肝素1 500 unit，1%亚硝酸钠1 mL）快速冲洗；②4℃固定液1.5 L（0.2%戊二醛，4%多聚甲醛，0.2%苦味酸，0.1 mol/L PB，pH 7.4）先快后慢，30 min，头部置冰浴。静置30 min，取脑，横切成5 mm厚脑片，置后固定液（4%多聚甲醛，0.1 mol/L PB，pH 7.4）4℃过夜。移至25%蔗糖PB液，4℃ 48 h，至脑块下沉。冰冻连续横切，厚40 μm。分5套收集于24孔培养板，0.01 mol/L pH 7.4的PBS 4℃保存。分别用于免疫组化、尼氏染色和对照。

1.2 免疫组织化学方法

二套相邻系列切片经以下预处理：①1%硼氢化钠，30 min；②0.3%双氧水，30 min；③10－25－40－25－10%梯度酒精，30 min。然后用ABC试剂盒（vector），分别做兔抗SP血清（1：1 500，Chemicon，AB962）和兔抗ChAT血清（1：2 500，Chemicon，AB143）漂浮法染色：①二套切片入3%正常山羊血清，30 min；②分别与不同抗血清孵育，4℃ 72 h；③生物素化羊抗兔IgG（1：200），30 min；④ABC复合物（1：100），1 h；⑤DAB呈色反应（0.05% DAB，0.01%双氧水），5～7 min。上述预处理及染色各液体均用0.01 mol/L pH 7.4的PBS配制。除染色①，各步之后均用PBS漂洗30～60 min。所染切片贴片，透明，封片，光镜观察，Olympus IMT－2/PM－10 ADS显微摄影系统拍片。

1.3 邻位切片法

按Kosaka等（1985）以相应血管断面作为显微解剖部位识别标志，确定邻位切片是否存在同一细胞对应剖面的方法，对二套分别进行抗SP和ChAT免疫组化染色的邻位切片同一部分，在二架同牌号显微镜下，以中、高倍率检测是否存在分别呈SP－和ChAT－LI的同一细胞的对应剖面，必要时摄片。以此作为是否存在递质共存神经元的判断依据。

1.4 对照试验

1.4.1 替代试验 1：100正常兔血清代替一抗，挑选同序列相应切片，重复上述步骤。

1.4.2 吸收试验 实验浓度的抗SP和ChAT血清分别与相应抗原SP（10 μg/mL，Sigma，S6883）和ChAT（1 unit/mL，Sigma，C2898）混和，4℃ 24 h，离心，上清液代替一抗，同序列相应切片，继按同顺序反应。

2 结 果

2.1 有关术语

Mesulam等（1983，1984）根据部位、细胞构筑与纤维联系，将基底前脑MS、NDBV、NDBH及NBM 4部分所含的胆碱能皮质投射神经元群依次命名为Ch1～4。并将位于内囊（internal capsule，ic）、前连合核（nucleus of anterior commissure，Nac）及苍白球内、外髓板等处的胆碱能神经元群命名为Ch4间质部（interstitial elements of Ch4）。NBM是无名质（substantia innominata，SI）内大型、尼氏染色深染的多极神经元群。在猴与猫，SI位于NDB深面，苍白球的腹侧，嘴尾端延伸于嗅结节与外侧膝状体之间（Mesulam等，1984；Berman等，1982）。而SI的嘴背侧部又称腹侧苍白球（ventral pallidum，VP），是位于伏隔核及苍白球连合下部腹侧的富含SP终末纤维的区域。苍白球连合下部腹侧的VP为一凹面朝背侧的新月形区，又称VP连合下部（subcommissural VP，sVP）（Russchen等，1985；Zahm等，1996）。

2.2 MS-NDBV/H-NBM的ChAT-LI神经元

从MS至NBM，ChAT-LI神经元呈连续分布。棕黄色微粒状免疫反应物弥散于阳性神经元的胞浆，并可显示较长距离的突起。在MS，大部分阳性神经元为小型，胞体直径15～25 μm，呈卵圆或梭形。细胞长轴与脑内侧面平行，在额切面呈背腹方向散在分布，但主要集中在MS的近中线及外侧部（图版Ⅰ A）。在NDBV，大部分阳性神经元为中型，胞体直径25～35 μm，呈卵圆、梭形或多角形。细胞密度疏密不匀，往往聚集成簇，并沿着脑内侧面向腹侧面倾斜延伸，形成内、外侧2条不连贯的细胞柱（图版Ⅰ C）。在NDBH，阳性神经元大小、形态与NDBV者相似，但细胞密度较低，

细胞长轴及很长的突起几呈水平走向，散在分布于嗅结节尾背侧的脑腹侧面浅部（图版Ⅰ E）。在 NBM，大部分阳性神经元为中、大型，胞体直径 25～35 至 40～55 μm，呈多形性。散在分布或聚集成群，发达细长的突起漫无方向，互为重迭。在 NBM 前部（图版Ⅰ G），阳性神经元分布于 NDBH 的尾背侧及 sVP 的腹测，在 NBM 后部（图版Ⅱ I），阳性神经元分布于苍白球、ic、视束与脚内核嘴侧部之间的区域内，部分阳性神经元呈梭形，并可向外侧延伸到苍白球内。阳性神经元还散在于 Nac、ic 及苍白球髓板等 Ch4 间质部（图版Ⅱ：M、O）。此外，阳性神经元还聚集于 sVP（图版Ⅱ K）。

2.3 MS-NDBV/H-NBM 的 SP-LI 神经元

从 MS 至 NBM，SP-LI 神经元与相应部位的 ChAT-LI 神经元呈相近分布趋势，且形态、大小及细胞长轴的走向相似。微粒状免疫反应物亦位于胞浆，但仅及近端树突。按照 Kosaka 等（1985）的邻位切片法，结果并未能在二套相邻系列切片中观察到分别呈 SP-和 ChAT-LI 的同一神经元的对应剖面。在 MS，SP-LI 神经元的分布范围大于 ChAT-LI 神经元，散在于整个 MS，且密度亦较后者高（图版Ⅰ B）。在 NDBV/H，SP-LI 神经元的分布范围及密度与 ChAT-LI 者相似（图版Ⅰ：D、F）。在 NBM，SP-LI 神经元尽管在大小、形态上与 ChAT-LI 者相似，但在数量上从嘴侧向尾侧逐步减少，至 NBM 后部仅剩少量 SP-LI 神经元，且染色强度不一，深染细胞的数量明显减少（图版Ⅰ H、图版Ⅱ J）。在 Nac，ic 等 Ch4 间质部相应部位以及 sVP，仅偶见个别 SL-LI 神经元，取而代之的是密度较高的 SP-LI 终末纤维（图版Ⅰ：N、P、L）。

2.4 对照试验结果

所选同序列相应切片的替代与吸收试验均为阴性。

3 讨 论

3.1 SP-LI 神经元在 MS-NDBV/H-NBM 的分布特点

本文结果表明，在 MS-NDBV/H 可见丰富的 SP-LI 神经元。而在 NBM，SP-LI 神经元的数量明显减少，Warden 等（1988）在大鼠脑的 MS、NDBV/H 及 VP/SI，也显示了类似的 SP mRNA 神经元分布趋势。但本文在 sVP 及 Ch4 间质部仅见个别阳性神经元。显然，在整个 MS-NDB-NBM，SP 能神经元在 MS-NDB，这一隔－海马投射起源区有丰富的含量。至于在 NBM，尽管 SP-LI 神经元已明显减少，但 NBM 分布范围相当大，且相当部分的阳性神经元可能因为染色较浅而未被充分显示。故 SP 能神经元在 NBM 的存在及其总量不应被低估。是否参与对 NBM 内源性支配或向新皮质投射，也是有待进一步研究的问题。Danks 等（1986）和 Eckenstein 等（1988）报道，在大鼠新皮质 SP 受体结合位点的分布相当丰富，且与 NBM 的皮质投射胆碱能神经终末分布在相同的板层，提示了 NBM 参与向新皮质 SP 能投射的可能性。

3.2 SP－与 ChAT-LI 神经元在 MS-NDBV/H-NBM 的分布关系

本文采用 Kosaka 等（1985）的邻位切片法，对二套邻位系列切片 MS-NDBV/H-NBM 的 SP－及 ChAT-LI 神经元，在分布部位、形态、大小、数量及是否存在递质共存神经元方面进行了比较与分析。结果表明，二者的分布部位相近，形态、大小相似。在 MS，SP-LI 神经元的分布范围大于 ChAT-LI 神经元。前者几乎覆盖整个 MS，且密度较高，而后者主要分布在 MS 的近中线及外侧部。故在 MS，前者的数量明显多于后者。在 NDBV/H，二者的分布范围和数量相近。在 NBM、前者的分布范围较小，数量明显少于后者。由于大鼠 MS、NDBV/H 及 VP/SI 的 SP 及 NKB（neurokinin B）mRNAs 神经元与该区胆碱能神经元的分布范围相似，Warden 等（1988）推测，SP 或 NKB 可能与乙酰胆碱共存于皮质投射神经元。但本文在邻位系列切片中，未能检出分别为 SP－和 ChAT-LI 的同一神经元的对应剖面。鉴于 Kosaka 等（1985）在邻位切片的同一神经元对应剖面的检出率为 95%，本文结果并不支持在 MS-NDBV/H-NBM 内 SP 与乙酰胆碱广泛共存于皮质投射神经元的可能性。这在以下的动物实验及 AD 脑 ChAT 与 SP 的测定中也得到了佐证。Vincent 等（1981）通过损毁大鼠的隔区发现，海马在失去重要的皮质下传入来源之后，其 ChAT 和 SP 含量均发生明显下降。在 AD 脑，尽管 MS-NDBV/H-NBM 区严重受累（Smith，1988），但海马内 ChAT 与 SP 含量的变化并不呈现平行关系，ChAT 的含量可下降 50%～60%，而 SP 含量可无明显变化或仅下降 22%（Sakurada 等，1990；Beal 等，1987）。文献回顾还发现，在 AD 脑的隔区以及向 VP/SI 发出 SP 能投射的腹侧纹状体（伏隔核和嗅结节）的 SP 含量非但不下降，反而呈上升趋势（Yates 等，1983）。业

经证实、新皮质、海马以及向皮质发出投射的皮质下结构的不同神经元群对 AD 病理变化的易感性是有差别的。AD 脑病理变化对某些神经元具有选择性。而这种选择性可能正是 AD 机理的重要方面（Morrison 等，1997）。我们的工作和以往研究均提示，在 MS-NDBV/H-NBM，大部分 SP 能和胆碱能神经元各自归属不同功能的神经元亚群。而且该区的 SP 能神经元群可能对 AD 脑病变有较强的抵御能力。

3.3 SP 能神经元在 MS/NDB－海马投射中的功能意义

以往研究表明，MS/NDB 作为参与向海马投射的皮质下中枢，其所发出的隔－海马胆碱能和 GABA 能投射、对于新皮质－海马－新皮质记忆环路的功能活动有重要影响（Krnjevic 等，1988；Freund 等，1988；Squire 等，1991）。本文结果显示，在 MS/NDB 有丰富的 SP 能神经元。但它们在隔－海马投射的功能活动中究竟起何作用，至今仍不清楚。近年发现，大鼠海马内不同 GABA 能亚型的抑制性中间神经元均可含 SP 受体（SP receptor，SPR），它们可和海马各亚区的主细胞，并可再和其他 GABA 能中间神经元构成轴体或轴树突触，还可终止于内嗅区，参与局部反馈性抑制（Acsady 等，1997）。近年还发现，大鼠海马的胆碱能传入终末含 SPR，SP 可促使乙酰胆碱从终末的释放。此一过程可能参与调制海马和内嗅区的 5－羟色胺能传入支配对胆碱能传入的突触前抑制（Feuerstein 等，1996）。这些研究提示，隔－海马 SP 能投射可能通过对海马含 SPR 的 GABA 能中间神经元及胆碱能神经终末的作用、实现其对隔－海马胆碱能和 GABA 能投射的调制。并可能直接影响海马内单向环路（内嗅区→齿状回→CA3→CA1→下脚→内嗅区）的功能活动（Amaral 等，1990）。SP 能隔－海马投射的重要性还在于 SP 对海马神经元的保护和营养作用。离体脑片研究显示，SP 对抗 Aβ 对海马神经元神经毒性的机理之一、可能是 SP 可阻断 Aβ25～35 片段对海马钙依赖内源性兴奋性氨基酸释放的激发作用，从而避免因过量兴奋性氨基酸所致胞内钙超载，而促发的一系列兴奋性毒性损害（Arias 等，1995）。整体实验还发现，对于因海马受损所致学习、记忆障碍大鼠，给予 SP 治疗后，可改善其学习、记忆功能（Sprick 等，1996）。种种迹象表明，MS/NDB 的 SP 能神经元，在隔－海马及相关结构的功能活动中，是除了胆碱能和 GABA 能神经元之外的又一重要成分。本文对 MS-NDBV/H-NBM 区 SP 能神经元的研究，将为深入研究 SP 在 MS/NDB－海马及 NBM－新皮质功能活动中的地位，并将为深入探讨 SP 在学习、记忆及 AD 机理中的作用，提供必要的形态学依据。

图　版　说　明

图版Ⅰ、Ⅱ的 A 和 B……O 和 P 为 8 对相邻额状切片的对应部位，分别示 ChAT－和 SP-LI。各图上缘朝背侧（A/B……O/P in plates Ⅰ/Ⅱ are 8 paired adjacent frontal sections for ChAT- and SP-LI, respectively, with the superior edges of all the figures dorsalward）。

图版Ⅰ（Plate Ⅰ）：

A. MS 的 ChAT-LI 神经元。星号示血管断面，靠近每侧 MS 的外侧部［ChAT-LI neurons in MS, each side of which is located around a larger blood vessel section (asterisk), with the latter near the lateral part of the MS］。10×3.3

B. MS 的 SP-LI 神经元。星号所示同图 A［SP-LI neurons in MS. Two larger blood vessel sections (asterisks) correspond to those in Fig. A］。10×3.3

C. NDBV（右侧）的 ChAT-LI 神经元。上、下二星号所示柱状区为斜角带，仅含少量阳性细胞。箭头示一血管断面［ChAT-LI neurons in NDBV (right side). The asterisks from up downward indicate a cylindrical area with only a few positive neurons, representing the diagonal band. An arrow points a blood vessel section］。10×3.3

D. NDBV（右侧）的 SP-LI 神经元。星号与箭头所示同图 C［SP-LI neurons in NDBV (right side). Two asterisks correspond to those in Fig. C, as does the arrow］。10×3.3

E. NDBH（左侧）的 ChAT-LI 神经元。星号示血管断面。箭头示横行的神经元突起，上方一箭头示一阳性梭形细胞发出一长的突起［ChAT-LI neurons in NDBH (left side). Asterisks indicate blood vessel sections. The arrows point the transversely coursing long processes. The upper one indicates a long process from a fusiform neuron］。10×3.3

F. NDBH（左侧）的 SP-LI 神经元。星号所示同图 E［SP-LI neurons in NDBH (left side), the asterisks as those in Fig. E］。10×3.3

G. NBM 前部（左侧）的 ChAT-LI 神经元。NBM 的 Ch4 神经元呈多形性、树突漫无方向。星号示一较大血管断面［ChAT-LI neurons in anterior portion of NBM (left side). The Ch4 neurons are polymorphic in shape with no common orientation of the dendritic trees. An asterisk indicates a larger blood vessel section］。10×3.3

H. 图 G 相应部位的 SP-LI 神经元。星号所示同图 G。SP-LI 神经元数量较之图 G 的 ChAT-LI 者明显减少（SP-LI neurons in the same area of the anterior NBM as in Fig. G, the asterisk at the same blood vessel section, and the number of the SP-LI neurons becoming much less）。10×3.3

图版Ⅱ（Plate Ⅱ）：

I. NBM 后部（左侧）的 ChAT-LI 神经元。一些阳性细胞向外侧延伸至苍白球（GP）后部。内囊（ic）居 NBM 后部的背内侧。二星号示血管断面［ChAT-LI neurons in posterior portion of NBM (left side). Part of the positive neurons extend laterally into the caudal globus pallidus (GP). The internal capsule (ic) is dorsomedial to the posterior NBM. Two asterisks indicate blood vessel sections］。10×3.3

J. 在图 I 相应部位，仅见少量 SP-LI 神经元。星号所示同图 I（only a few SP-LI neurons in the same area of the posterior NBM as in Fig. I, and the as-

terisks at the same blood vessel sections)。10×3.3

K.腹侧苍白球连合下部(sVP,左侧)的ChAT-LI神经元。sVP呈凹面朝上新月形,由箭头标示,在苍白球连合下部(sGP)腹侧。ac示前连合[ChAT-LI neurons in the subcommissural ventral pallidum (sVP, left side) indicated by the arrows as a crescent-shaped area below the subcommissural globus pallidus (sGP). ac: anterior commissure]。4×3.3

L.在与图K相应的sVP仅含少量SP-LI神经元,但有丰富的阳性终末纤维(only a few SP-LI neurons and abundant SP-LI terminal fibers in the same area of the sVP indicated by the arrows, as in Fig. K)。4×3.3

M.前连合核(Nac,右侧)的ChAT-LI神经元。Nac在星号所示四血管断面之间,在ac的腹侧[ChAT-LI neurons in the nucleus of anterior commissure (Nac, right side), located between four blood vessel sections (asterisks) and ventral to the ac]。10×3.3

N.在与图M相应的Nac仅含少量SP-LI神经元,但有丰富的阳性终末纤维(a few SP-LI neurons and abundant SP-LI terminal fibers in the same area of the Nac as in Fig. M, and the asterisks at the same vessels)。10×3.3

O.内囊(ic,右侧)的ChAT－LI神经元。壳(Pu)位ic腹外侧[ChAT-LI neurons in the internal capsule (ic, right side). Pu: putamen, ventrolateral to the ic]。4×3.3

P.在与图O相应的ic几无SP-LI神经元,仅见少量SP-LI纤维。星号所示血管断面同图O (almost no SP-LI neurons and a few positive fibers in the same area of the ic as in Fig O, the asterisks and those in Fig. O showing the same blood vessels)。4×3.3

参 考 文 献

Acsady L, Katona I, Gulyas A I *et al*, 1997. Immunostaining for substance P receptor lables GABAergic cells with distinct termination patterns in the hippocampus. *J. Comp. Neurol.*, **378**: 320－336.

Amaral D G, Insausti R, 1990. Hippocampal formation. In: Paxinos G ed. The human nervous system. New York: Academic Press. 711－755.

Arias C, Arrieta I, Tapia R, 1995. β-Amyloid peptide fragment 25－35 potentiates the calcium-dependent release of excitatory amino acids from depolarized hippocampal slices. *J. Neurosci. Res.*, **41**: 561－566.

Beal M F, Mazurek M F, 1987. Substance P-like immunoreactivity is reduced in Alzheimer's disease cerebral cortex. *Neurology*, **37**: 1205－1209.

Berman A L, Jones E G, 1982. The thalamus and basal telencephalon of the cat: A cytoarchitectonic atlas with stereotaxic coordinates. Wisconsin: The University of Wisconsin Press. 73.

Brashear H R, Zaborszky L, Heimer L, 1986. Distribution of GABAergic and cholinergic neurons in the rat diagonal band. *Neuroscience*, **17**: 439－451.

Danks J A, Rothman R B, Cascieri M A *et al*, 1986. A comparative autoradiographic study of the distribution of substance P and eledoisin binding sites in rat brain. *Brain Res.*, **385**: 273－281.

Dunnet A, 1993. The basal forebrain: neuroanatomy and neurological application. *Encephale*, **19**: 237－240.

Eckenstein F P, Baughman R W, Quinn J, 1988. An anatomical study of cholinergic innervation in rat cerebral cortex. *Neuroscience*, **25**: 457－474.

Feuerstein T J, Gleichauf O, Landwehrmeyer G B, 1996. Modulation of cortical acetylcholine release by serotonin: the role of substance P interneurons. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, **354**: 618－626.

Fisher R S, Buchwald N A, Hull C D *et al*, 1988. GABAergic basal forebrain neurons project to the neocortex: the localization of glutamic acid decarboxylase and choline acetyltransferase in feline corticopetal neurons. *J. Comp. Neurol.*, **272**: 489－502.

Freund T F, Antal M, 1988. GABA-containing neurons in the septum control inhibitory interneurons in the hippocampus. *Nature*, **336**: 170－173

Gaykema R P A, Luiten P G M, Nyakas C *et al*, 1990. Cortical projection patterns of the medial septum-diagonal band complex. *J. Comp. Neurol.*, **293**: 103－124.

Kosaka T, Kosaka K, Tateishi K *et al*, 1985. GABAergic neurons containing CCK－8－like and/or VIP-like immunoreactivities in the rat hippocampus and dentate gyrus. *J. Comp. Neurol.*, **239**: 420－430.

Kowall N W, Quigley Jr B J, Krause J E *et al*, 1993. Substance P and substance P receptor histochemistry in human neurodegenerative diseases. *Regul. Pept.*, **46**: 174－185

Krnjevic K, Ropert N, Casullo J, 1988. Septohippocampal disinhibition. *Brain Res.*, **438**: 182－192.

Mesulam M-M, Mufson E J, Levey A I *et al*, 1983. Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (substantia innominata), and hypothalamus in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.*, **214**: 170－197

Mesulam M-M, Mufson E J, Levey A I *et al*, 1984. Atlas of cholinergic neurons in the forebrain and upper brainstem of the macaque based on monoclonal choline acetyltransferase immunohistochemistry and acetylcholinesterase histochemistry. *Neuroscience*, **12**: 669－686.

Morrison J H, Hof P R, 1997. Life and death of neurons in the aging brain. *Science*, **278**: 412－419.

Peterson G M, Shurlow C L, 1992. Morphological evidence for a substance P projection from medial septum to hippocampus. *Peptides*, **13**: 509－517.

Russchen F T, Amaral D G, Price J L, 1985. The afferent connections of the substantia innominata in the monkey, *Macaca fascicularis*. *J. Comp. Neurol.*, **242**: 1－27.

Sakurada T, Alufuzoff I, Winblad B *et al*, 1990. Substance P-like immunoreactivity, choline acetyltransferase activity and cholinergic muscarinic receptors in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Brain Res.*, **521**: 329－332.

Smith G, 1988. Animal models of Alzheimer's disease: experimental cholinergic denervation. *Brain Res. Rev.*, **13**: 103－118.

Sprick U, hasenohrl R U, Krauth J *et al*, 1996. Effects of chronic substance P treatment and intracranial fetal grafts on learning after hippocampal kainic acid lesions. *Peptides*, **17**: 275－285.

Squire L R, Zola-Morgan S, 1991. The medial temporal lobe memory system. *Science*, **253**: 1380－1386.

Vincent S R, Mcgeer E G, 1981. A substance P projection to the hippocampus. *Brain Res.*, **215**: 349－351.

Warden M K, YoungIII W S, 1988. Distribution of cells containing mRNAs encoding substance P and neurokinin B in the rat central nervous system. *J. Comp. Neurol.*, **272**: 90－113.

Winkle j, Suhr S T, Gage F H *et al*, 1995. Essential role of neocortical acetylcholine in spatial memory. *Nature*, **375**: 484－487.

Yankner B A, Duffy L K, Kirschner D A, 1990. Neurotrophic and neurotoxic effects of amyloid β protein: reversal by tachykinin neuropeptides. *Science*, **250**: 279－282.

Yates C M, Harmar A J, Rosie R *et al*, 1983. Thyrotropin-releasing hormone, luteinizing hormone-releasing hormone and substance P immunoreactivity in post-mortem brain from cases of Alzheimer-type dementia and down's syndrome. *Brain Res.*, **258**: 45－52.

Zahm D S, Williams E, Wohltmann C, 1996. Ventral striatopallidothalamic projection: IV. Relative involvements of neurochemically distinct subterritories in the ventral pallidum and adjacent parts of the rostroventral forebrain. *J. Comp. Neurol.*, **364**: 340－362.

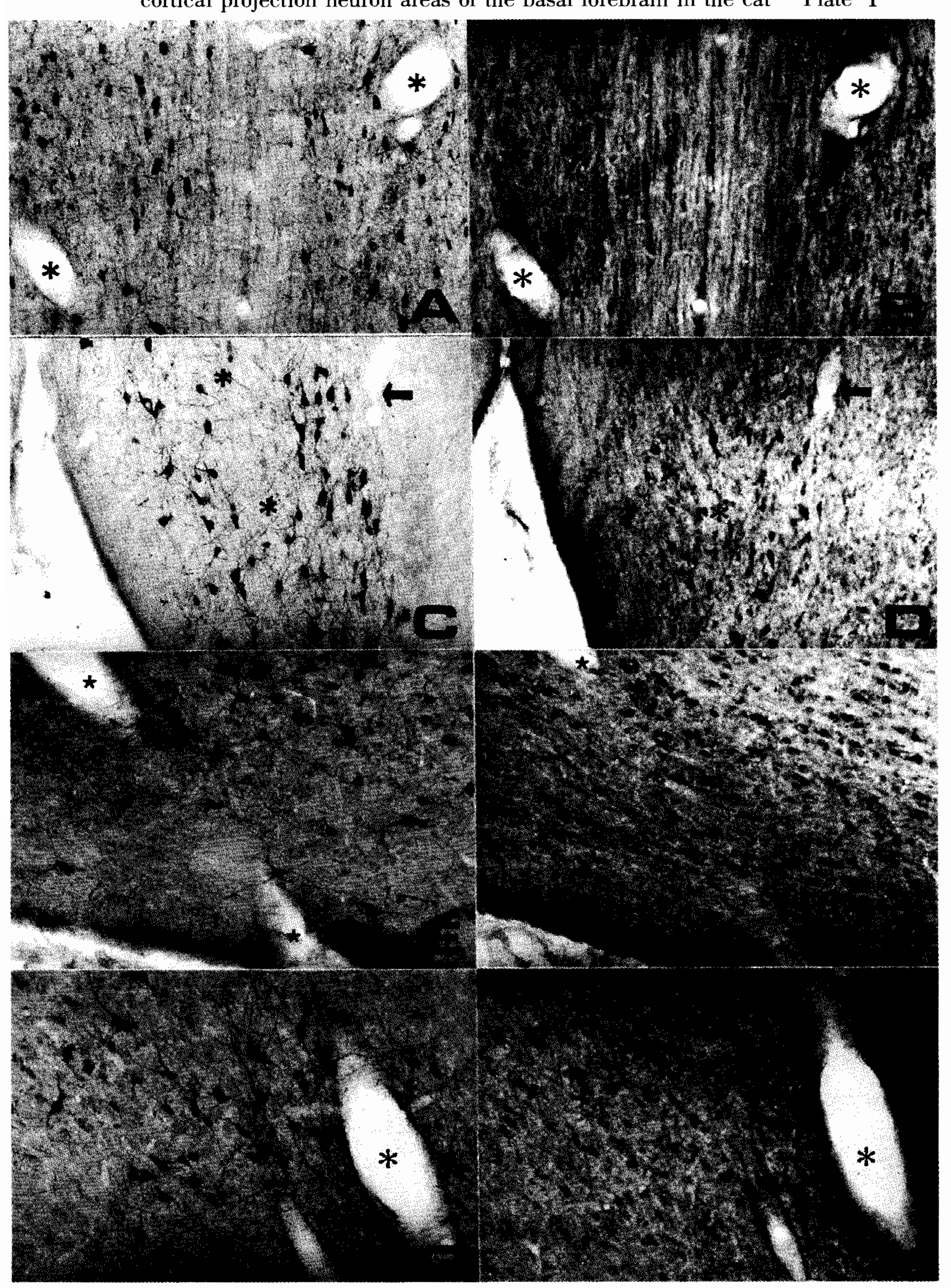
SUBSTANCE P-LIKE IMMUNOREACTIVE NEURONS IN THE CHOLINERGIC CORTICAL PROJECTION NEURON AREAS OF THE BASAL FOREBRAIN IN THE CAT

HUANG Yao-de① HONG Xiu-hua② HE Yu-hong③ KANG Chao-sheng③
(①*Department of Anatomy, Shanghai Second Medical University*, ②*Ruijin Clinical Medical College*, *Shanghai* 200025)
(③*Department of Anatomy*, *Guiyang Medical College*, *Guiyang* 550004)

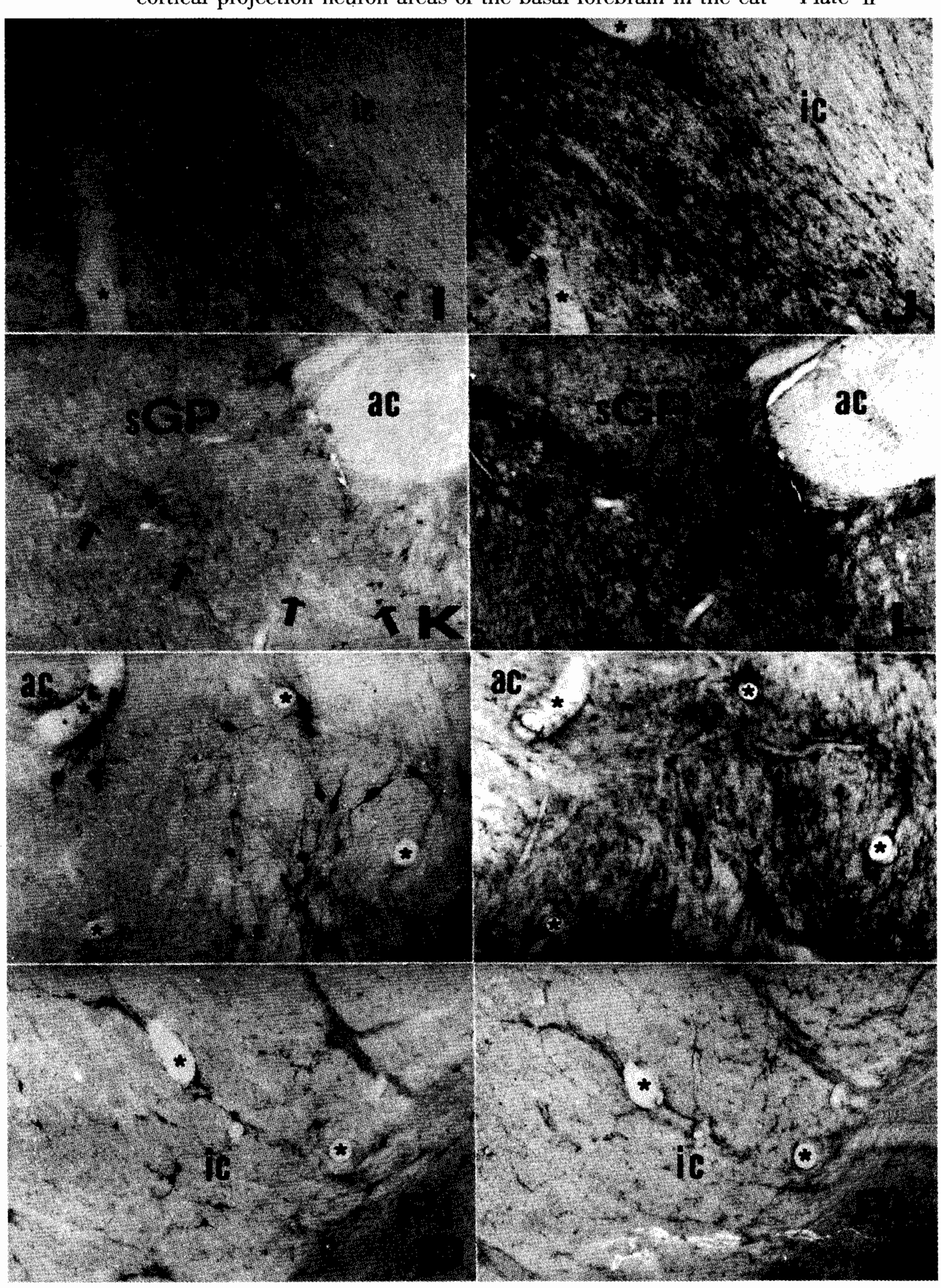
CAI Jing-xia WANG Jian-hong
(*Primate Research Center*, *Kunming Institute of Zoology*, *the Chinese Academy of Sciences*, *Kunming* 650223)

Abstract The distribution of the substance P-like immunoreactive (SP-LI) neurons in the basal forebrain cholinergic corticopetal neuron areas in the cat was studied and compared with that of the choline acetyltransferase-like immunoreactive (ChAT-LI) neurons in the paired consecutive sections of the corresponding areas. A continuum of ChAT-LI neurons were distributed in the medial septal nucleus (MS), nuclei of diagonal band, vertical and horizontal divisions (NDBV/H), nucleus basalis of Meynert (NBM), subcommissural ventral pallidum (sVP), and the areas of interstitial elements of Ch4, e.g. the internal capsule (ic) and nucleus of anterior commissure (Nac). The distribution of the SP-LI neurons closely resembled that of the ChAT-LI neurons with similar shape and size in the corresponding areas of the MS-NDB-NBM continuum. However, no perikarya in the paired surfaces of two adjacent sections could be really identified as bisected neurons being SP- and ChAT-LI respectively. The number of the SP-LI neurons, compared with that of the ChAT-LI neurons was more in MS, almost the same in NDBV/H, much less in NBM, and only a few in the interstitial elements of Ch4 areas and sVP. The results demonstrated that the majority of the SP-LI neurons in the MS-NDB-NBM were mainly contained in the MS-NDB and most of the SP-LI neurons in the cholinergic neuron areas belonged to a subdivision with different chemical property. We suggested that the SPergic neurons in the MS-NDB might be one of the main components, in addition to the cholinergic and GABAergic neurons, in the septohippocampal projection system and might play an important role in modulation of the memory-functioning neocortex-hippocampus-neocortex circuit.

Key words Substance P, Choline acetyltransferase, Septal area, Diagonal band nuclei, Nucleus basalis of Meynert



（图版说明在正文内）



（图版说明在正文内）